UEBER DIE ENTSTEHUNG VON METASTASEN BEIM CARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

KASPAR BELLIGER

MED. PRACT. VON DIETIKON

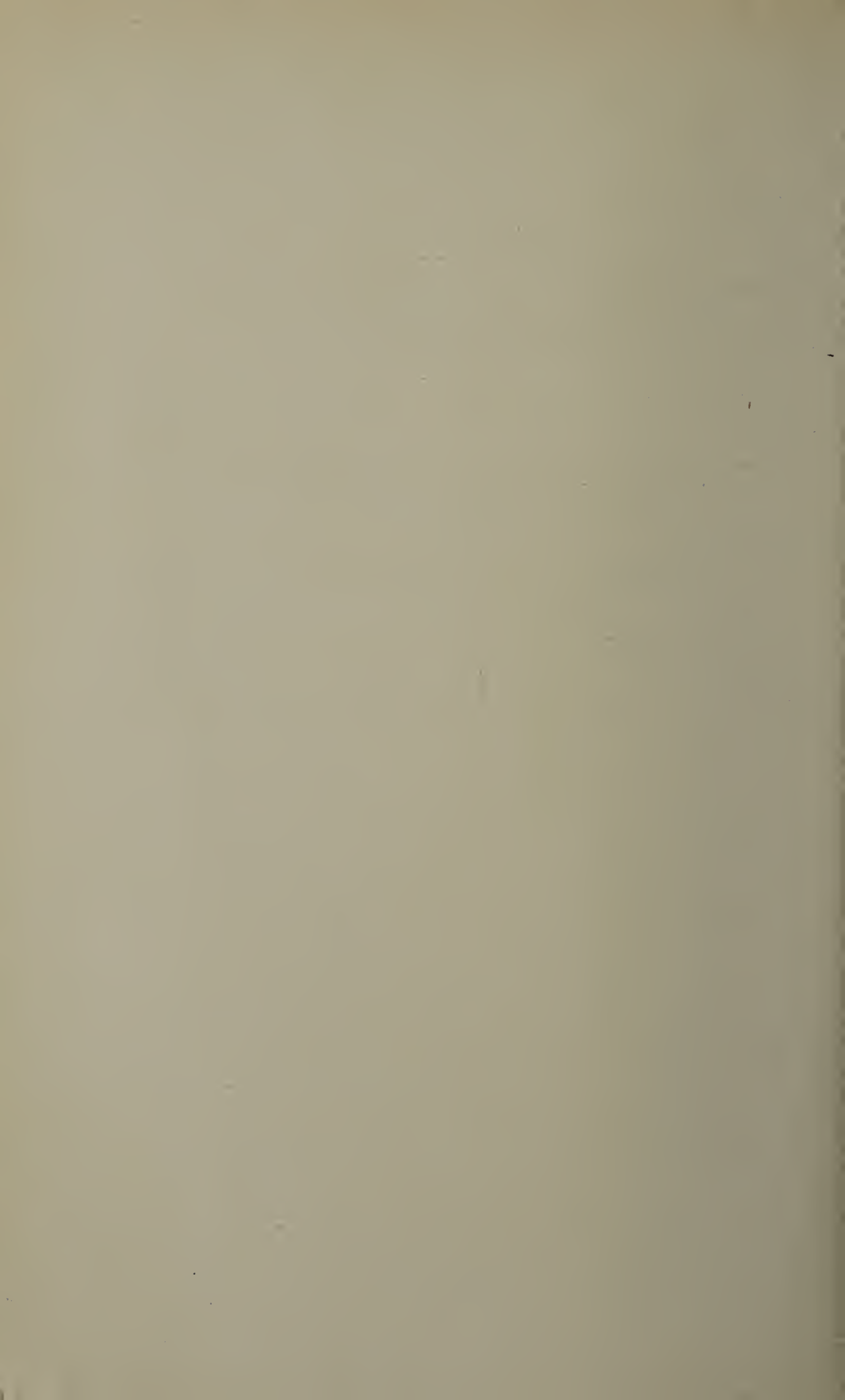
GENEHMIGT

AUF ANTRAG VON HERRN PROF. DR. **RIBBERT**

ZÜRICH III

BUCHDRUCKEREI A. CORADI-STAHL

1897



Ueber die

Entstehung von Metastasen beim Carcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Facultät

der

Universität Zürich

von

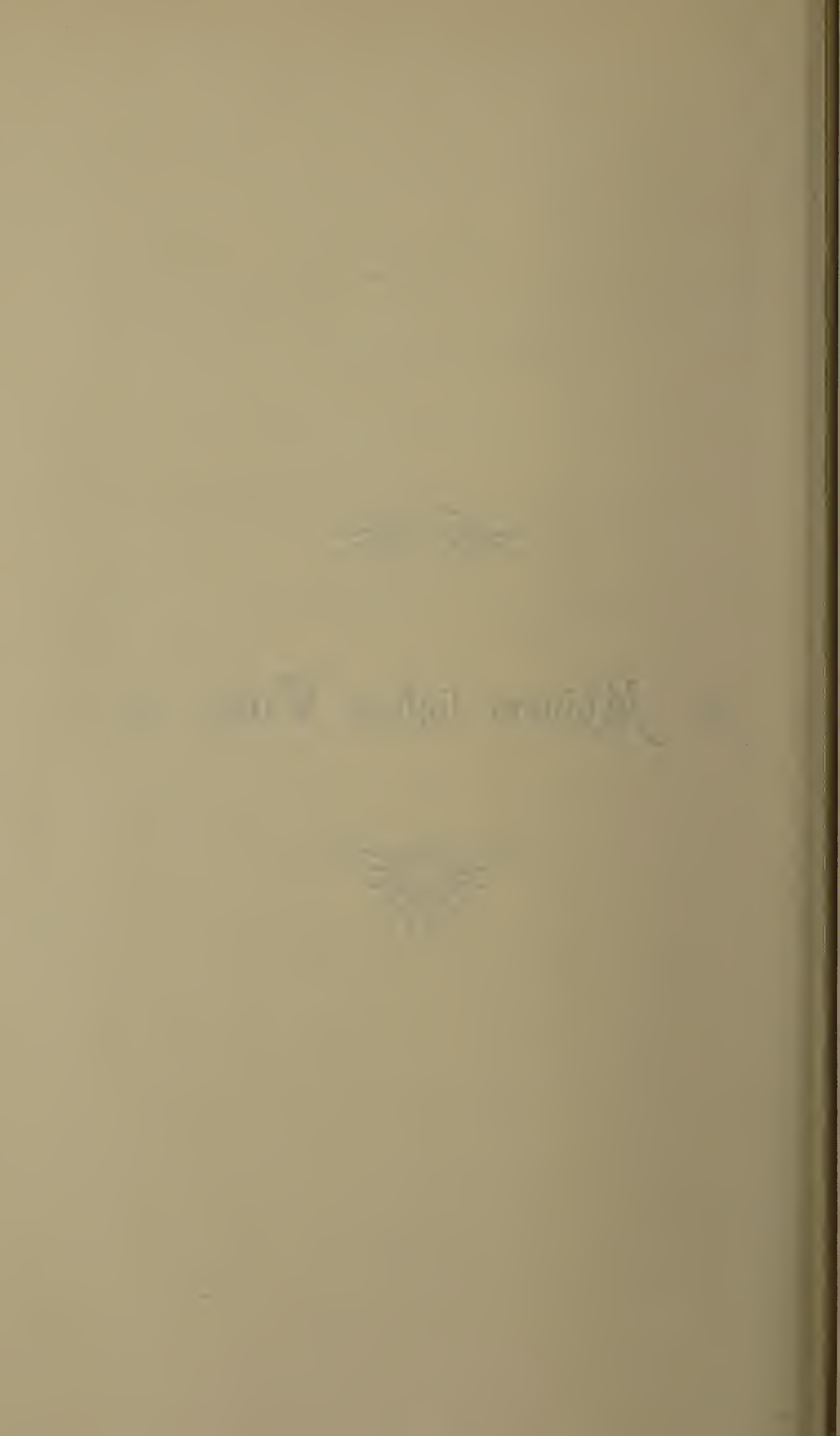
KASPAR BELLIGER
med. pract. von Dietikon

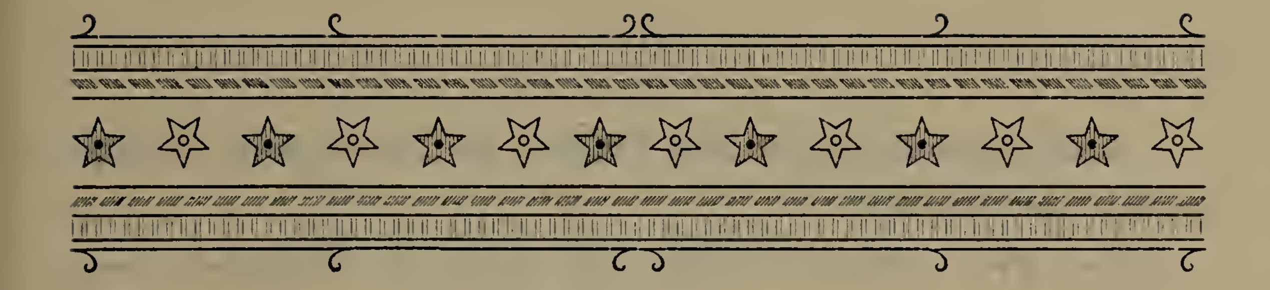
Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Ribbert.

ZÜRICH III
Buchdruckerei A. Coradi-Stahl
1897.

Meinem lieben Vater.







Wenn heute die Frage nach der Entstehung der Metastasen maligner Tumoren aufgeworfen wird, so lautet die Antwort wohl fast allgemein so, dass die secundären Tumoren lediglich entstehen aus zelligen Elementen, die sich von dem primären Tumor loslösten, und mit dem Lymph- oder Blutstrom oder auf eine andere Weise an die Stelle gelangten, wo die Metastasen entstunden. Freilich hört man auch hie und da von der Wirkung eines gelösten Giftes, eines Seminiums oder dergleichen reden, welches aus dem Primartumor in das Blut überging und in andern Organen die Bildung eines gleichartigen Tumors aus den Zellen desselben anregte. Allein die Anschauungen dürfen als veraltet angesehen werden, kommen jedenfalls nicht mehr in Betracht neben jener ersten Lehre.

Aber mit jener Anschauung, dass nur durch Verschleppung der Teile des primären Tumors die Metastasen entstehen, sind doch noch keineswegs alle Fragen gelöst. Es bleibt vor allem noch ungelöst, wesshalb nicht bei jedem Primärtumor Metastasen entstehen oder wenigstens wesshalb sie nicht weit häufiger auftreten als es tatsächlich geschieht. Denn man kann die Frage damit nicht als entschieden ansehen, dass man sich vorstellte, es seien in den Fällen ohne Metastasen in dem Primärtumor nicht die Bedingungen eines Uebertritts zu Zellen in den Lymph- und Blutstrom gegeben.

Auch noch einige andere Fragen der Metastasenbildung harren der Lösung.

Herr Prof. Ribbert stellte mir nun die Aufgabe, den Versuch zu machen, ob sich nicht durch eine systematische Zusammenstellung aller in einer bestimmten Zeit zur Section gelangten Fälle des häufigsten malignen Tumors, des Carcinoms, bei dem der Tod durch die carcinomatöse Erkrankung erfolgt war, nach der einen oder andern Seite noch weitere Aufklärung gewinnen liesse. Dabei sollte vor allem die Häufigkeit der Metastasenbildung überhaupt, die Lokalisation in den einzeln Organen und anderes berücksichtigt werden.

Es erwiesen sich nun in den Sektionsprotokollen des Kantonsspitales zu Zürich im Zeitraume von 10 Jahren 1887—1897), als

Tabelle I.

Carcinome **ohne** Metastasen 173 Fälle und Zwar:

Carcinom	des	Magens	67	Mal
„	„	Oesophagus	31	„
„	„	Uterus u. d. Vagina	24	„
„	„	Darmes	10	„
„	der	Ovarien	7	„
„	„	Glandula thyreoidea	5	„
„	des	Pharynix	4	„
„	„	Pankreas	4	„
„	„	Sinus pyriformis	2	„
„	der	Mammae	2	„
„	„	Zunge	2	„
„	„	Gallenblase und des Gallenganges	2	„
„	des	Kreuzbeins	1	„
„	„	linken Augenwinkels	1	„
„	der	Muskeln der Halsgegend	1	„

Carcinom der retropharyngealen Gegend	1	„
„ eines Geschwürs d. linken Oberschenkels	1	„
„ der rechten Gesichtshälfte	1	„
„ „ rechten Tonsille	1	„
„ „ linken Wangenschleimhaut	1	„
„ des Labium infer.	1	„
„ der Prostata	1	„
„ „ Oberlippe	1	„
„ des rechten Lig. lat.	1	„
„ „ Parametrium	1	„

Tabelle II.

Carcinome **mit** Metastasen 152 und zwar:

Carcinom des Magens	71	Mal
„ der Gallenblasse u. d. Gallenganges	17	„
„ des Darmes	13	„
„ „ Oesophagus	12	„
„ der Mammae	10	„
„ „ Glandula thyreoidea	5	„
„ „ Ovarien	4	„
„ des Pankreas	4	„
„ „ Uterus	3	„
„ der Zunge	2	„
„ „ Lunge und des Bronchus	2	„
„ des Oberkiefers	1	„
„ „ Keilbeins	1	„
„ „ Kehldeckels	1	„
„ der Nebenniere	1	„
„ des Hodens	1	„
„ der Beckeneingeweide	1	„
„ des vordern Mediast.	1	„
„ einer Maxillardrüse	1	„
„ der rechten obern Halsgegend	1	„

Die Gesamtzahl der Fälle von Carcinomen beträgt 325.

173 ohne Metastasen
152 mit Metastasen

oder in Prozenten ausgedrückt

53,2 % ohne Metastasen
46,8 % mit Metastasen.

Was nun die Häufigkeit der Metastasen nach dem Primärsitz anbelangt, so treten dieselben folgendermassen auf:

Tabelle III.

Bei Carcinom der Gallenblase und des Gallenganges	in	89,4 %	der Fälle
„ „ der Mammae	„	83,3 %	„ „
„ „ des Darmes	„	56,5 %	„ „
„ „ „ Magens	„	51,4 %	„ „
„ „ der Gl. thyreoidea	„	50 %	„ „
„ „ des Pankreas	„	50 %	„ „
„ „ der Zunge	„	50 %	„ „
„ „ „ Ovarien	„	36,4 %	„ „
„ „ des Oesophagus	„	27,9 %	„ „
„ „ der Uterus	„	11,1 %	„ „

Es heisst dies mit andern Worten:

Metastasen treten bei Carcinomen der Gallenblase und der Mammae sehr häufig auf, bei Carcinomen des Darmes, des Magens, der Glandula thyreoidea, des Pankreas, der Zunge in der Hälfte der Fälle, bei denjenigen der Ovarien und des Oesophagus in 1/3 der Fälle und endlich bei Carcinom des Uterus sehr spärlich.

Tabelle IV.

Sitz der Metastasen:

Leber	109 Mal
Lunge	34 „
Niere	16 „
Knochen	15 „
Nebenniere	9 „
Milz	8 „
Dura mater et spinalis	5 „
Pankreas	5 „
Gehirn	4 „
Darm	4 „
Herz	4 „
Uterus	3 „
Schilddrüse	2 „

Wir sehen also hier, dass bei 152 Carcinomen mit Metastasen der Sitz der letztern in mehr wie $^{2}/_{3}$ der Fälle in der Leber ist, während die Lungen mit etwas mehr als $^{1}/_{4}$ daran teilnehmen, schon viel weniger finden sich Metastasen in der Niere, den Knochen, den Nebennieren und der Milz.

Haben wir so einerseits festgestellt, dass die Metastasen am häufigsten vorkommen bei Carcinom der Gallenblase, der Mamma u. s. w., dass ferner dieselben am häufigsten ihren Sitz in der Leber, Lunge u. s. w. haben, so wäre jetzt noch weiter zu untersuchen, bei welchen Primärcarcinomen vorzugsweise in der Leber, Lunge u. s. w. Metastasen vorkämen und in welchem Prozentsatz der Metastasen die einzelnen Organe sich bei den einzelnen Carcinomen am häufigsten finden.

Tabelle V.

Leber-Metastasen kamen nun vor bei:

Carcinom	des	Magens	58 Mal
„	der	Gallenblase und des Gallenganges	11 „
„	des	Darmes	11 „
„	„	Oesophagus	7 „
„	der	Mammae	5 „
„	des	Pankreas	4 „
„	„	Uterus	2 „
„	„	Ovarium	2 „

Durch Vergleich mit Tabelle II lässt sich die Prozentzahl berechnen und es ergibt sich, dass Lebermetastasen vorkommen bei:

Tabelle VI.

Carcinom	des	Pankreas	in	100 %	der	Fälle
„	„	Darmes	„	84,6 %	„	„
„	„	Magens	„	81,7 %	„	„
„	„	Uterus	„	66,7 %	„	„
„	der	Gallenblase und des Gallenganges	„	64,7 %	„	„
„	des	Oesophagus	„	58,3 %	„	„
„	der	Mammae		50 %	„	„
„	„	Oravien		50 %	„	„

Tabelle VII.

Lungenmetastasen bei:

Carcinom	des	Magens	9 Mal
„	der	Glaudula thyreoidea	5 „
„	„	Mammae	4 „

Carcinom	der	Gallenblase	3 Mal
„	des	Darmes	3 „
„	„	Pankreas	2 „
„	„	Oesophagus	2 „

In ähnlicher Weise lässt sich auch hier, wie oben in den folgenden Organen durch Vergleich mit der Tabelle II der Prozentsatz berechnen. Also

Tabelle VIII.

Lungenmatastasen kamen vor bei:

Carcinom	der	Glandula thyreoidea	in	100 %	der Fälle
„	des	Pankreas	„	50 %	„ „
„	der	Mammae	„	40 %	„ „
„	des	Darmes	„	23 %	„ „
„	der	Gallenblase	„	17,6 %	„ „
„	des	Oesophagus	„	16,7 %	„ „
„	„	Magens	„	12,7 %	„ „

Tabelle IX.

Nierenmatastasen kamen vor bei:

Carcinom	des	Oesophagus	4 Mal
„	„	Magens	3 „
„	der	Glandula thyreoidea	2 „

Tabelle X.

Dazu gehörige Prozentzahlen

Carcinom	des	Oesophagus	in	83,3 %	der Fälle
„	der	Schilddrüse	„	40 %	„ „
„	des	Magens	„	4,2 %	„ „

Tabelle XI.

Knochenmetastasen kamen vor bei:

Carcinom der Mammae	3 Mal
„ des Darmes	2 Mal

Tabelle XII.

Dazu gehörige Prozentzahlen

Carcinom der Mammae	in 30 % der Fälle
„ des Darmes	„ 15,4 % „ „

Unsere im Vorstehenden zusammengestellten Untersuchungen über die Häufigkeit und das Vorkommen der Metastasen dienen uns nun zur Grundlage folgender Betrachtungen:

Wir stellen in erster Linie die Frage: Wesshalb bleibt die Metastasenbildung in so vielen Fällen aus? Kommt es daher, dass keine Zellen in das Blut und damit auch nicht in die Organe gelangten?

So hat man in der Tat die Beobachtung wohl zu deuten versucht. Insbesondere neigt neuerdings Goldmann dahin, der in eingehender Arbeit die Beteiligung der Blutgefässe an der Verbreitung des Krebses untersuchte und die Frage aufwarf, ob nicht die Art der Venenerkrankung die Erklärung eines Ausbleibens der Metastasen resp. eines Uebertritts von Zellen in's Blut liefern könne (Beiträge zu Chlin. Chir., Band XVIII).

Allein es scheint uns undenkbar, dass einzig der Nichtübertritt von Zellen ins Blut verantwortlich sei.

Wenn wir sahen, dass unter 138 Magencarcinomen 67 ohne Matastasen blieben, so fragen wir, sollten hier wirklich keine Epithelien in den Kreislauf gekommen sein? Es ist doch vielmehr anzunehmen, dass auch hier Epithelien dem Blute beigemengt wurden. Da wir in den Fällen, in denen Metastasen fehlen, keinerlei makroskopische und histologische Unterschiede gegenüber den Krebsen mit Metastasen finden, so würde uns jedes Verständnis dafür fehlen, wesshalb nicht auch dort Zellen sollten ins Blut gelangt sein. Die von Goldmann hervorgehobenen Einbrüche in das Blutgefässsystem fehlen doch gewiss in keinem Falle.

Ist dem aber so, so kann das Ausbleiben der Metastasen nur darauf zurückgeführt werden, dass die in das Blut gelangten Krebszellen nicht zur Ansiedelung gelangten, sondern zu Grunde gingen. Es kann ja gewiss keinem Zweifel unterliegen, dass auch für die Transplantation von Geschwulstzellen an andere Körperstellen besonders günstige Bedingungen gegeben sein müssen, gerade so wie es für die Transplantation anderer Gewebe gilt. Ebenso wenig aber, wie man künstlich in das Blutgefässsystem injicirte Zellen verschiedener Art regelmässig, oder auch nur häufig zum Anwachsen bringen kann, ebensowenig wird das bei Geschwulstzellen gelingen. Man wird freilich die meist negativen Versuchsresultate der Uebertragung von Tumoren auf andere Tierarten hier nicht anführen können, da hier die Bedingungen zu ungünstig sind, aber auch bei Uebertragung auf dieselbe Spezies gelingen die Versuche nur ausnahmsweise.

Nun könnte man freilich einwenden, die Geschwulstmassen müssten leichter anwachsen, als normale Zellenelemente, da sie wachstumkräftiger seien. Allein es ist doch sehr fraglich, ob mit einer lebhaften Vermehrung,

die ja nicht geläugnet werden kann, auch eine grössere Wachstums*energie* verbunden ist. Die so leicht entstehenden regressiven Metamorphosen der Zellen auch in primären Geschwülste sprechen nicht gerade dafür und zudem wird von Ribbert bestritten, dass die Tumorzellen eine gesteigerte Wachstumskraft besässen.

Die Notwendigkeit der Annahme eines ausgedehnten Unterganges der Krebszellen im Kreislauf scheint uns nun aber auch aus unsern obigen statistischen Untersuchungen notwendig hervorzugehen, wenn wir den Sitz der Metastasen genauer ins Auge fassen.

Am häufigsten kommen die Metastasen in der Leber vor. Auf den ersten Blick könnte man denken, das käme daher, dass die primären Tumoren im Quellgebiet des Organs sässen, dass ihnen also die Krebszellen direkt zugeführt wurden und sich daher auch in ihnen zuerst festsetzten. Aber das gilt doch nur für die Krebse der Bauchhöhle. Nun sehen wir aber, dass auch andere primäre Krebse, die mit der Leber keine direkte Beziehung haben, mit Vorliebe Lebermetastasen machen, wie das Mamma- und Oesophagus-Carcinom. Bei jenem kamen nach Tabelle V 5, bei diesem 7 Metastasen in der Leber vor, oder allgemein ausgedrückt in 50 % und 58,5 % der Fälle.

Sollten hier auch die Krebszellen nur in die Leber gekommen sein, oder nur festgehalten worden sein? Kennen wir denn eine so exclusive abfiltrirende Tätigkeit der der Leber. Wenn man andere feine Partikel, so z. B. Farbstoffkörner in's Blut spritzt, so werden sie zwar in der Leber ausgedehnt festgehalten, aber nicht minder oder gar mehr in der Milz. Da muss es doch auch bei den Krebszellen so sein, aber warum entstehen denn in der Milz so selten Metastasen, kommen ja solche nur 8 Mal vor, während die Leber 109 Mal der Sitz der Metastase

war. Es verhalten sich also in Proportion ausgedrückt die beiden Sitze der Metastasen wie 1 : 13, 5.

Hier gibt es keinen andern Ausweg als anzunehmen, dass die Milz nur deshalb so gewöhnlich verschont bleibt, weil die Zellen ausgedehnter zu Grunde gehen. Nicht anders wird es in den andern Organen sein. Ist dem so, so wird man sagen müssen, dass die Leber zwar günstigere Entwiklungsverhältnisse für die Krebszellen bietet, als andere Organe, aber es ist deshalb doch wahrscheinlich, dass auch in ihr nicht alle embolisch hineingelangten Zellen auswachsen, sondern ebenfalls ausgedehnt zu Grunde gehen.

Oder sollte man annehmen, dass in den Fällen, in denen bei Magencarcinomen nur ein metastischer Knoten oder nur wenige bestehen, nur gerade 1 Zellenkomplex oder nur wenige in die Leber gelangt seien? Ist es nicht viel wahrscheinlicher, dass weit zahlreichere Zellübertritte stattgefunden haben, aber dass die betreffenden Elemente nicht zur Ansiedelung kamen? Und ist es deshalb nicht auch wahrscheinlicher, dass bei Fehlen einer Metastase alle Krebszellen, die ins Blut gelangten, zu Grunde gingen, als dass gar keine in die Gefässe übergetreten wären?

Wenn unsere Auffassung zutrifft, so kommen wir damit zu dem Schluss, dass die Metastasen bei Carcinomen erst eintreten, **wenn für die Entwicklung der intra=vasculären Zellen besonders günstige Bedingungen bestehen, wenn mit andern Worten, um einen oft gebrauchten Begriff auch hier anzuwenden, die Dispositionsverhältnisse des Körpers geändert sind.** Es wäre denkbar, dass die von dem Primärtumor ausgehenden Schädigungen des Körpers, die man unter dem Begriff der **Kachexie** zusammenfasst, die Ansiedelung intravasculärer Zellen begünstigten.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn

Professor Dr. H. Ribbert,

spreche ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank aus für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit, für seinen persönlichen Rat und die gütige Ueberlassung des Materials.



